

Faeceslipide und
Sekretin-Pankreozymin-Test
Eine vergleichende Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen – Nürnberg

vorgelegt von
Franz Engl
aus
Falkenstein

1980

**Faeceslipide und
Sekretin-Pankreozymin-Test
Eine vergleichende Untersuchung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen – Nürnberg

vorgelegt von
Franz Engl
aus
Falkenstein

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

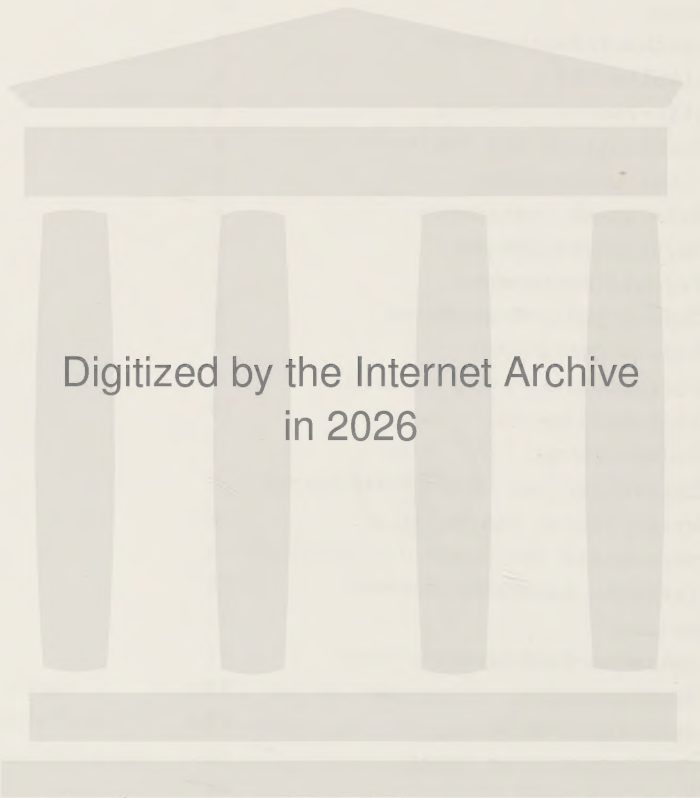
Referent: Priv.-Doz. Dr. D. Sailer

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.1980

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Patienten	2
Untersuchungsbedingungen	3
Normalkollektiv	3
Sekretin-Pankreozymin-Test	4
1) Vorbereitung der Patienten	4
2) Untersuchungsgang	4
3) Bikarbonat-Bestimmung	5
4) Amylase-Bestimmung	5
5) Trypsin-Bestimmung	5
6) Chymotrypsin-Bestimmung	6
7) Volumenkorrektur	6
Chymotrypsinbestimmung im Stuhl	6
Stuhlfettbestimmung	7
1) Vorbereitung	7
2) Extraktion des Gesamtstuhlfettes	8
3) Wasserfreies Abdampfen	8
4) Berechnung des Gesamtfettgehaltes	9
Statistische Auswertverfahren	10
Ergebnisse	11
1) Sekretin-Pankreozymin-Test	11
2) Stuhlgewichte	11
3) Stuhlfettgehalt	12
4) Chymotrypsin im Stuhl	13
5) Korrelationen	14
Diskussion	15
Zusammenfassung	19
Tabellen	20
Abbildungen	25
Literaturverzeichnis	40
Danksagung	46
Lebenslauf	47



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Während die Diagnostik der akuten Pankreatitis im allgemeinen keine Schwierigkeiten bereitet und mittels einfacher laborchemischer Methoden (Serum- und Urin-amylase) hinreichend sicher erfaßt werden kann, ist die funktionelle und morphologische Diagnostik der chronischen Pankreatitis wesentlich aufwendiger und mit größeren Schwierigkeiten behaftet. Obwohl in den letzten Jahren die morphologischen Untersuchungsmethoden, wie die endoskopisch retrograde Pankreatikographie (ERP), die Sonographie und die Computertomographie die diagnostischen Möglichkeiten erweiterten und Organveränderungen faßbar machten, hat die Pankreasfunktionsdiagnostik nach wie vor ihren Stellenwert und hat sich als zusätzliche diagnostische Maßnahme bewährt, nicht zuletzt um die Funktionskapazität des Organs beurteilen zu können hinsichtlich einer möglichen Fermentsubstitution.

Hierzu werden die verschiedensten Methoden angewendet. Neben dem Lundh-Test (18), dem PABA-Peptid-Test (6, 7, 13), dem Pankreolauryl-Test (19) und die Bestimmung der Chymotrypsin-Aktivität im Stuhl (14), welche in ihrer Wertigkeit unterschiedlich beurteilt werden, ist nach wie vor der empfindlichste Test zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion der volumenkorrigierte Sekretin-Pankreozymin-Test (SP-Test) (27), da nur hierdurch direkt der pankreatogene Enzym-output bestimmt werden kann.

Wegen des hohen labortechnischen Aufwandes des Sekretin-Pankreozymin-Testes wird zur Abschätzung der Funktionskapazität vielerorts auch die Bestimmung der Stuhlfettausscheidung durchgeführt.

Dabei wurde die Beziehung zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und erhöhter Stuhlfettausscheidung bereits vor 100 Jahren beschrieben (5), jedoch liegen bislang keine quantitativen Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv vor.

Die vorliegende Studie sollte daher der Überprüfung der Wertigkeit beider Methoden (SP-Test vs. Stuhlfettbestimmung) bei chronischer Pankreatitis dienen. Zudem wurde bei einigen Patienten noch die Chymotrypsin-Konzentration im Stuhl bestimmt.

Patienten

Unter stationären Bedingungen wurden insgesamt 72 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 73 ± 9 Jahren untersucht. Der jüngste war 17 und der älteste 70 Jahre. 23 Patienten waren weiblichen und 49 Patienten männlichen Geschlechts. In Kenntnis der Vorgeschichte mußte bei allen Patienten eine exokrine Pankreasinsuffizienz angenommen werden. Bei 32 Patienten sind chirurgische Eingriffe am Pankreas vorausgegangen, davon zwölfmal in Form einer totalen und zwanzigmal als subtotale Pankreatektomie. Bei den meisten anderen Patienten war seit Jahren eine chronische Pankreatitis bekannt.

Ein teilweiser erheblicher Alkoholabusus konnte bei 41 der Patienten nachgewiesen werden, wobei anamnestisch die täglich konsumierte Alkoholmenge größer 80 g war.

Untersuchungsbedingungen

Während der gesamten Untersuchungsperiode einschließlich einer mindestens dreitägigen Vorperiode erhielten die Patienten eine standardisierte Diabeteskost von 2500 Kcal/d (50% KH, 30% Fett, 20% EW). Grundsätzlich wurden drei Hauptmahlzeiten und drei Zwischenmahlzeiten verabreicht. Während der ganzen Untersuchungszeit blieb die Nahrungszufuhr unverändert; Pankreasfermentpräparate wurden grundsätzlich abgesetzt.

Nach Abschluß der Vorperiode wurden die täglichen Stühle des 4. und 5. Tages gewogen, gesammelt und bis zur weiteren Verarbeitung bei -20°C eingefroren. Am 6. Tag wurde der Sekretin-Pankreozymin-Test durchgeführt.

Zudem wurde bei insgesamt 48 Patienten unter denselben Ernährungsbedingungen die Chymotrypsin-Aktivität im Stuhl quantifiziert.

Normalkollektiv

Die Normalwerte der Stuhlfettausscheidung wurde an insgesamt 20 gesunden Probanden unter einer standardisierten 2500 Kcal-Diabetes-Kost ($\hat{=}$ 83 g Fett/d) ermittelt. Als Kontrollkollektiv des Sekretin-Pankreozymin-Testes dienten 50 für die Chymotrypsinaktivität im Stuhl 100 pankreasgesunde Probanden. Die Ergebnisse wurden von Tympner et al. bereits anderenorts publiziert (27, 28).

Sekretin-Pankreozymin-Test

Die exokrine Pankreasfunktion wurde nach dem vom Europäischen Pankreas-Club konzipierten Verfahren untersucht (27)

1. Vorbereitung des Patienten

Am Tage vor der Untersuchung wurde dem Patient 100, μ g Vitamin B₁₂ (Cytobion) i.m. verabreicht, um die körpereigenen B₁₂-Depots aufzufüllen, womit erreicht werden soll, daß das am Untersuchungstag ins Duodenum installierte radioaktiv markierte B₁₂ intestinal nicht resorbiert werden kann.

Mindestens 12 Stunden vor dem Untersuchungsgang muß der Patient nüchtern bleiben, keine Medikamente einnehmen sowie nicht rauchen.

2. Untersuchungsgang

Unter Röntgenkontrolle wurde eine Lagerlöf-Sonde ($\emptyset$ 5,1 mm) (16) ins Duodenum eingeführt und bis zum Treitzschen Band vorgeschoben. 15 cm kranial von der Katheterspitze war eine dünne Plastiksonde ($\emptyset$ 1 mm) armiert (27), über welche während der Untersuchung kontinuierlich ⁵⁸Co-markiertes Vitamin B₁₂ (0,7 μ Ci in 28 ml 0,9%iger NaCl-Lösung) in das Duodenum eingebracht wurde.

Nach i.v. Applikation von 1 KE Sekretin/kg Körpergewicht wurde das Duodenalsekret über eine Stunde lang in 10-Minuten-Portionen gesammelt.

Anschließend erfolgte für eine weitere Stunde eine kontinuierliche intravenöse Zufuhr von Sekretin und Pankreozymin (1 KE Sekretin plus 1 KE Pankreozymin/kg Körpergewicht) und Absaugung des Duodenalsaftes in 10-Minuten-Portionen. Alle anfallenden Proben wurden sofort eisgekühlt.

3. Bikarbonat-Bestimmung

Die einzelnen Proben wurden mit Schwefelsäure im Überschuß versetzt und das freiwerdende Kohlendioxyd durch N_2 -Durchgasung entfernt. Die nicht verbrauchten H^+ -Ionen wurden dann mit Natronlauge bis zur Neutralisation zurücktitriert.

4. Amylase-Bestimmung

Die Amylasebestimmung erfolgte nach der von Rick und Stegbauer (24) angegebenen Methode, wobei die reduzierbaren Gruppen der zugesetzten Stärkelösung mit Dinitrosalizylsäure bei 546 nm fotometrisch gegen den Leerwert gemessen werden.

5. Trypsin-Bestimmung

Die Trypsinaktivität wurde nach Hydrolyse mit α -N-p-tosyl-l-arginin-methylester bei 247 nm ermittelt (Trypsinaktivität U/ml = $55,6 \times \Delta E/\text{min.}$) (22).

6. Chymotrypsin-Bestimmung

Die Extinktionsänderung ($\Delta E/\text{min.}$) wurde nach Zusatz von N-benzol-L-tyrosinäthylester bei 256 nm verfolgt (Chymotrypsinaktivität $\text{U/ml} = 31,1 \times \Delta E/\text{min.}$) (23).

7. Volumenkorrektur

Die Radioaktivität des ^{58}Co -markierten Vitamin B_{12} im aspirierten Duodenal- und Magensekret wurde gemessen. Die Volumina der 10-Minuten-Portionen des Duodenalaspirats wurden mit der ermittelten Recovery-Rate an Markersubstanz korrigiert und dann zur Berechnung des outputs verwendet (17).

Chymotrypsinbestimmung im Stuhl

In ein austariertes Becherglas wurde ca 1 g Stuhl auf 0,01 g genau eingewogen mit 9 Gewichtsteilen 0,9% NaCl-Lösung verdünnt und das Gemisch unter Eiskühlung mit einem "Ultra Turrax" (Firma Jahnke und Kunkel, Staufen i.Br.) zweimal über 60 Sekunden homogenisiert. Das Homogenat wurde nun filtriert und das erhaltene Filtrat 30 Minuten stehengelassen. Mittels einer automatischen Titrieranlage (Firma Radiometer, Kopenhagen) erfolgte nach Vorlage von 2,5 ml ATEE-Lösung (Firma Merck, Darmstadt) 1 ml Stuhlhomogenat, welches mit Tris-Puffer auf 6,5 ml aufgefüllt wurde, die Titration der freigesetzten

Säureäquivalente bei 25°C mit 0,01 mol/l NaOH auf pH 7,8. Der Alkaliverbrauch wurde mit einem Schreiber kontinuierlich registriert (3).

100 µl/min. verbrauchter 0,01 mol/l NaOH entsprechen einer Chymotrypsinaktivität von 1 IE (28).

Stuhlfettbestimmung

Die gesammelten 24-Stunden-Stühle des 4. und 5. Tages wurden aufgetaut, gemittelt und im Mixgerät homogenisiert. Zur Quantifizierung der Faeceslipide wählten wir die gravimetrische Bestimmung (26), da sie im Gegensatz zur titrimetrischen Analyse (11, 26) alle Lipide erfaßt. Eine Bestimmung der eventuell unverseifbaren Fette erfolgte nicht. Grundsätzlich wurden Doppelbestimmungen durchgeführt und die Ergebnisse beider Messungen gemittelt.

1. Vorbereitung

250 ml-Stehrundkolben mit Siedesteinchen werden für 12 Stunden bei 110°C im Trockenschrank belassen und anschließend in den Exsikkator mit P₂O₅ gestellt bis Gewichtskonstanz vorlag. Ca. 20 - 25 g des Homogenats wurden mit einer Genauigkeit von 0,1 g in eine Extraktionshülse (Schleicher und Schüll Nr. 630) eingewogen und mit einem Wattepfropf abgedeckt.

2. Extraktion des Gesamtstuhlfettes

Die so vorbereiteten Extraktionshülsen wurden in einem Soxhlet mit Normalschliff gegeben und diesen auf einen der genau gewogenen Stehrundkolben aufgesetzt. In die Extraktionshülse wurden 200 ml eines Extraktionsgemisches bestehend aus Chloroform mit Methanol im Verhältnis 2:1 gegeben. Dann wurde auf den Soxhlet ein Schlangenkühler aufgesetzt und mit einem Heizgerät bei 80° C und gleichzeitig laufender Wasserkühlung etwa 2 Stunden extrahiert.

3. Wasserfreies Abdampfen

Das sich im Stehrundkolben befindliche Extraktionsgemisch, in welchem sich das extrahierte Gesamtfett befindet, wurde mittels Unterdruck und N₂-Atmosphäre abgedampft. Dazu wurde der Kolben in ein 80 - 85° C heißes Ölbad getaucht, ein Vakuum mit einer Wulff'schen Flasche und einer Wasserstrahlpumpe angelegt und durch eine Glaskapillare Stickstoff in das, das extrahierte Fett enthaltende Lösungsmittel eingeleitet. Die Abdampfung erfolgte dreimal bis zur Trockene mit einem Gemisch aus 20 ml Benzol und 10 ml Chloroform. Im Stehrundkolben befand sich nun das Gesamtfett der angesetzten Stuhlprobe. Nach Abkühlung und äußerer Reinigung wurde der Rundkolben über Nacht in den Exsikkator mit P₂O₅ gegeben und mehrmals mit der Mikrowaage abgewogen, bis das Gewicht konstant blieb.

4. Berechnung des Gesamtfettgehaltes des 24-Stunden-Stuhles

Die Meßgrößen waren:

- Gewicht des 24-Stunden-Stuhles in g = A
- Gewicht der angesetzten Stuhlprobe in g = B
- Kolben-Leergewicht (+ Siedesteinchen) in g = C
- Kolbengewicht (+ Siedesteinchen) nach Versuchsdurchführung in g = D
- Gesamtfettgehalt der angesetzten Stuhlprobe in g = D - C = E

Dementsprechend errechnet sich:

- als Gesamtfettgehalt in g des 24-Stunden-Stuhles

$$X \text{ (g)} = \frac{A \times E}{B} = \frac{A \times (D - C)}{B}$$

- als Gesamtfettgehalt in Gewichts-Prozent des 24-Stunden-Stuhles

$$Y \text{ (\%)} = \frac{100 \times E \times A}{B \times A} = \frac{100 \times E}{B}$$

Statistische Auswerteverfahren

Für alle Kollektive wurde zunächst mit dem Kolmogoroff-Smirnow-Test die Form der Verteilung geprüft. Waren die Einzelwerte normal verteilt, wurde das arithmetische Mittel und der 95%ige Vertrauensbereich angegeben; bei Vorliegen einer nicht normalen Verteilung der Median sowie die oberste und unterste Dezile. Bei der Prüfung auf Signifikanz wurde das 5% Niveau ($p < 0,05$) gewählt. Zur Anwendung kam hierbei, je nach dem, ob es sich um verbundene oder nicht verbundene, normal oder nicht normal verteilte Stichproben handelte, der Friedman-, Duncan-, Kruskal-Wallis-, Wilcoxon-Wilcox-, F- oder T-Test, für homogene oder heterogene Varianzen der Kolmogoroff-Smirnow-Test für 2 Stichproben sowie die einfache oder zweifache Varianzanalyse.

Zusammenhänge zwischen zwei unterschiedlichen Parametern wurden mit der verteilungsfreien Regressionsanalyse sowie der exponentiellen Regressionsanalyse geprüft.

Zur Auswertung wurde ein Tischrechner mit Kassettenspeicher verwendet (Alphatronic, Firma Diehl, Nürnberg).

Ergebnisse

1. Sekretin-Pankreozymin-Test

Gesunde Probanden:

Bei 50 gesunden Probanden wurde von Tympner et al. (27) die in Tab. 1 angegebenen Normalwerte gefunden. Zur Sicherung der Diagnose (exokrine Pankreasinsuffizienz) mußten mindestens zwei der vier Parameter erniedrigt sein.

Patienten:

Obwohl die klinische Untersuchung und die Anamnese bei allen 72 Patienten eine exokrine Pankreasinsuffizienz erwarten ließ, konnte im Sekretin-Pankreozymin-Test nur bei 48 Patienten (67 %) die Diagnose gesichert werden. Die mittleren Bicarbonat- und Enzymkonzentrationen der 72 Patienten sind in Tab. 2 dargestellt.

2. Stuhlgewichte

Gesunde Probanden:

Im Mittel fanden wir bei 20 gesunden Probanden mit standardisierter Ernährung mit einer 2500 Kcal-Diabetes-Kost (50% KH, 30% Fett, 20% EW) ein Stuhlgewicht von $120,3 \pm 24,7$ g/d (Tab. 3).

Als pathologisch wurde jedoch erst ein tägliches Stuhlgewicht von größer 200 g/d angesehen.

Patienten:

Die täglichen Stuhlgewichte aller Patienten bei denen klinisch eine Insuffizienz des Pankreas angenommen wurde (n = 72) sowie von den Patienten, bei denen aufgrund des

Sekretin-Pankreozymin-Testes eine eingeschränkte pankreatogene Leistungsbreite nachgewiesen wurde ($n = 48$) sind in Tab. 3 aufgezeigt. Sie unterscheiden sich hochsignifikant vom Normalkollektiv ($p < 0,01$).

Von den 48 Patienten mit gesicherter exokriner Pankreasinsuffizienz war jedoch nur in 27 Fällen (= 56,3%) das tägliche Stuhlgewicht über 200 g. Die größte Stuhlmenge in dieser Gruppe betrug 612 g/d. In 43,7% war das Stuhlgewicht kleiner 200 g/d.

Bei den restlichen 24 Patienten, bei denen eine exokrine Pankreasinsuffizienz vermutet, aber nicht nachgewiesen werden konnte, hatten 6 Patienten (25%) ein erhöhtes Stuhlgewicht; allerdings einmal mit 1145,8 g/d.

3. Stuhlfettgehalt

Gesunde Probanden:

Unter einer standardisierten 2500 Kcal-Kost mit 83 g Fett/d lag die mittlere tägliche Fettausscheidung bei 1,93 (1,47 - 2,47) g/d (Tab. 3), entsprechend einem prozentualen Fettgehalt von 1,85 (1,40 - 2,02) %. Wegen der großen Variabilität wurden entsprechend den in der Literatur angegebenen Grenzen erst eine tägliche Fettausscheidung von über 7 g/d oder über 3,5 % als pathologisch angesehen.

Patienten:

Die Ergebnisse der absoluten und prozentualen Fettkonzentration im Stuhl sind in Tab. 3 dargestellt. Die tägliche Faeceslipide aller 72 Patienten waren mit 4,68 g/d

(3,64 - 6,40) signifikant vom Kontrollkollektiv unterschiedlich ($p < 0,01$). Bei den 48 Patienten mit gesicherter exokriner Insuffizienz war die tägliche Fettausscheidung mit 5,92 g/d (3,77 - 8,31) deutlich größer, unterschied sich aber nicht vom Gesamtkollektiv. Unter Zugrundelegung einer Obergrenze von 7 g/d hatten nur 20 der 48 Patienten mit nachgewiesener Pankreasinsuffizienz pathologisch erhöhte Faeceslipide (= 41,7%).

Die höchstgemessene Konzentration lag bei 44,5 g/d; dabei handelte es sich um denselben Patienten, welcher mit 612 g auch das höchste tägliche Stuhlgewicht hatte. Bei den 24 nicht pankreasinsuffizienten Patienten wurde bei 5 Patienten (= 20,8%) ein erhöhter Faeceslipidgehalt gefunden; einmal sogar mit 23,2 g/d.

Die Lipidkonzentration bezogen auf das Stuhlgewicht (relativer Fettgehalt des Stuhles) war ebenfalls bei 20 der 48 Patienten (= 41,7%) erhöht (3,5%) und ebenfalls bei 5 Patienten der restlichen 24 Probanden (= 20,8%), allerdings nicht immer bei den Patienten, welche auch absolut eine erhöhte Stuhlfettausscheidung hatten. Nimmt man alle Patienten zusammen, welche eine absolut als auch eine prozentual erhöhte Lipidausscheidung im Stuhl aufweisen, so erhöht sich die Anzahl auf 25 von 48 Patienten (= 52,1%).

4. Chymotrypsin im Stuhl

Gesunde Probanden:

Die Chymotrypsinaktivität im Stuhl bei 100 gesunden Probanden lag nach der Untersuchung von Tympner (28) bei

101 U/g Stuhl, die Grenze des untersten Normbereiches bei 56 U/g Stuhl.

Patienten:

Die mittlere Chymotrypsinaktivität bei den 48 Patienten, bei welchen die Analyse im Stuhl durchgeführt wurde, lag bei 38 (33 - 63) U/g und unterschied sich signifikant vom Kontrollkollektiv ($p < 0,01$).

Bei insgesamt 28 chronischen Pankreatitikern mit nachgewiesener exokriner Insuffizienz fand sich im Mittel eine Chymotrypsinaktivität im Stuhl von 30 (23 - 33) U/g und lag somit signifikant unter dem Gesamtkollektiv ($p < 0,01$). Nur in einem Falle wurde eine falsch hohe Chymotrypsinaktivität im Stuhl (> 56 U/g) von 67 U/g gefunden (3,6 %); während bei den übrigen Patienten 3 Patienten (15 %) eine falsch niedrige Chymotrypsinaktivität von 46 bzw. 36 bzw. 39 U/g gefunden wurde. Alle 3 Patienten hatten einen völlig normalen Sekretin-Pankreozymin-Test, jedoch hat ein Patient mit 236,4 g/d ein erhöhtes Stuhlgewicht und mit 13,24 g/d auch eine erhöhte Stuhlfettausscheidung.

5. Korrelationen

Es wurde nunmehr versucht, Korrelationen mit dem täglichen Stuhlgewicht bzw. der täglichen Fettausscheidung einerseits und den Befunden des Sekretin-Pankreozymin-Testes andererseits herzustellen. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde das 0,1% Niveau gewählt ($p < 0,001$).

Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse sind summarisch in Tab. 4 sowie einzeln in den Abb. 1-15 dargestellt.

Es zeigte sich dabei nur eine sehr lockere Beziehung zwischen den Faeceslipiden und dem Sekretin-Pankreozymin-Test; am engsten war noch die Korrelation zwischen dem pankreatogenen Bicarbonat-output mit dem prozentualen Stuhlfettgehalt ($r = - 0,5616$).

Unter Annahme eines nicht-linearen Verhaltens wurde nunmehr geprüft, ob eine exponentielle Regressionsanalyse eine engere Beziehung aufdecken kann. Auch hierbei wurde als Irrtumswahrscheinlichkeit das 0,1% Niveau ($p < 0,001$) gewählt.

Es zeigte sich jedoch, daß die exponentielle Regressionsanalyse zu keiner Verbesserung der Ergebnisse führt. Die Befunde sind summarisch in Tab. 5 und die Einzelbefunde graphisch in den Abb. 16-28 dargestellt.

Diskussion

Am sichersten wird die exokrine Pankreasinsuffizienz mit dem Sekretin-Pankreozymin-Test erfaßt, da hierdurch auch geringste Leistungseinschränkungen aufgedeckt werden können (4, 21, 27, 28, 30, 31). Der volumenverlustkorrigierte Sekretin-Pankreozymin-Test ist insbesondere bei Patienten mit wenig ausgeprägter chronischer Pankreatitis selbst der endoskopisch-retrograden Pankreatikographie (ERP) überlegen (2, 28). Die Wertigkeit anderer - indirekter Methoden - zur Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz müssen also hierauf bezogen werden.

Vor über 100 Jahren beschrieb Bernard (5) erstmals den Zusammenhang zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und Steathorrhoe, jedoch lagen bislang kaum quantitative Untersuchungen hierüber vor. Es war daher von Interesse zu prüfen, ob ein direkter Zusammenhang zwischen der fäkalen Fettelimination und der funktionellen Leistungsbreite der Bauchspeicheldrüse besteht, da vielerorts die Analyse des Stuhlgewichtes und Faeceslipide für die Pankreasfunktionsdiagnostik herangezogen werden. Nach Kalser (15) ist jedoch mit einer Steatorrhoe erst dann zu rechnen, wenn mehr als 75% des Pankreas reseziert sind oder der pankreatogene Enzym-output (8) auf 10% der Norm abgefallen ist.

Nach unseren Untersuchungen ergab sich jedoch nur eine sehr lockere Beziehung zwischen den Faeceslipiden und der Pankreasfunktion, so daß die Bestimmung der Stuhlfettausscheidung in der Funktionsdiagnostik der Bauchspeicheldrüse entbehrlich ist. Insbesondere auch deswegen, weil die Faeceslipide bei extra pankreatischen Erkrankungen mit gestörter Fetthydrolyse erhöht sein können. Es war zwar grundsätzlich zu erwarten, daß die Steatorrhoe keine frühe Diagnose erlaubt, sondern ein Spätsyndrom der chron. Pankreatitis beweist; und eher von therapeutischer Konsequenz bezüglich der Enzymsubstitution ist. Jedoch belegen unsere Ergebnisse eindeutig, daß selbst ein völliges Aufheben des pankreatogenen Enzym-output noch mit normalen Stuhlfettausscheidungen einhergehen kann und andererseits Patienten mit mässiggradiger Fermentdissoziation bereits eine tägliche Fettausscheidung von über 7 g/d haben können. Auch die täglichen Stuhlgewichte erlauben keine Rückschlüsse auf die Funktions-

fähigkeit der Bauchspeicheldrüse. Es wird daher vorgeschlagen, die nicht aussagekräftigen Untersuchungen (Stuhlgewicht/Stuhlfettgehalt) grundsätzlich aus dem klinischen Untersuchungsprogramm zu eliminieren, nicht zuletzt da die Bestimmung der Faeceslipide ein aufwendiges Verfahren darstellt, und mit nicht unerheblicher Belästigung des Laborpersonals einhergeht.

Möglicherweise erlaubt jedoch ein differenteres Vorgehen, nämlich die chromatographische Trennung der Stuhlfette eine bessere Aussage (11, 12). Die Bestimmung des pankreatogenen Chymotrypsins im Stuhl hat sich als Sreening-Test für die Aufdeckung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bewährt (3, 10, 25, 28), jedoch werden auch hierbei geringgradige Funktionseinschränkungen der Bauchspeicheldrüse nicht sicher erfaßt (2, 9), obwohl eine relativ enge Korrelation zwischen der Sekretionskapazität des Pankreas und der Chymotrypsinkonzentration im Stuhl besteht (10). Die Untersuchung kann in jeder Stuhlprobe vorgenommen werden; eine Sammelperiode über 24 Stunden ist nicht erforderlich, jedoch wird die Treffsicherheit durch Mehrfachanalysen erhöht.

In unserem relativ kleinen Kollektiv hatten im intraindividuelle Vergleich mit dem Sekretin-Pankreozymin-Test 3,6 % aller Patienten normale fäcale Chymotrypsinaktivitäten. Andere Autoren (1, 25, 28) finden in 10 - 20% eine falsch normale Chymotrypsinkonzentration im Stuhl. Falsch niedrige Konzentrationen wurden bei unseren Patienten - bei denen mittels des Sekretin-Pankreozymin-Testes eine Pankreaserkrankung ausgeschlossen war - in 15% gefunden.

Ein Teil der Faktoren die zu falsch-niedrigen Resultaten führen, sind bekannt. So führt eine tägliche Stuhlmenge von über 300 g zu einer "Enzymverdünnung", hier wäre die quantitative Analyse im 24-Stunden-Stuhl sinnvoll und von größerer Aussagekraft (1, 20). Auch bei der Glutenteropathie und nach Magenresektionen sinkt die fäcale Chymotrypsinaktivität durch verminderte Stimulation der Pankreasfunktion durch die gastrointestinalen Hormone in den pathologischen Bereich (1, 32).

Trotz der nicht unerheblichen Fehlermöglichkeiten erscheint jedoch die Bestimmung der Chymotrypsinaktivität im Stuhl als Screening-Test geeignet. Insbesondere bietet sich diese Methodik zur Verlaufskontrolle bei gesicherter exokriner Pankreasinsuffizienz an. Die diagnostische Treffsicherheit ist auf jeden Fall der nicht weniger aufwendigen Stuhlfettbestimmung überlegen. Zur Erfassung der Frühstadien einer exokrinen Pankreasinsuffizienz aber auch zur Erhärtung der Diagnose ist der Sekretin-Pankreozymin-Test unumgänglich.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird an 72 Patienten im intraindividuellen Vergleich die Ergebnisse des Sekretin-Pankreozymin-Testes der täglichen Stuhlmenge und der täglichen fäkalen Fettelimination gegenübergestellt. Es zeigte sich hierbei nur eine sehr schwache Korrelation, so daß vorgeschlagen wird, die aufwendige und belästigende Stuhlfettbestimmung aus dem Routineprogramm bei der Pankreasdiagnostik zu eliminieren. Zudem wurde bei insgesamt 48 Patienten noch die Chymotrypsinaktivität im Stuhl gemessen, wobei falsch hohe Konzentrationen in 3,6% und falsch niedere Konzentrationen in 15% gefunden wurden.

	Bicarbonat (mval/h)	Trypsin (IU/min.)	Chymotrypsin (IU/min.)	Amylase (IU/min.)
gesunde Probanden n = 50	23,1* (12,4 - 43,1)	183* (85 - 391)	102* (41 - 251)	982* (440 - 2189)

*nicht normal verteilt nach Kolmogoroff-Smirnoff-Test

Tabelle 1: Mediane, unterster und oberster Grenzwert für den Bicarbonat-, Trypsin-, Chymotrypsin- und Amylase-output beim Sekretin-Pankreozymin-Test (27).

	Bicarbonat (mval/l)	Trypsin IU/min.	Chymotrypsin IU/min.	Amylase IU/min.
alle Patienten n = 72	9,10* (5,6 - 12,8)	58,0* (43,0 - 73,0)	50,5 ± 38,1	578 ± 441
Patienten mit gesicherter exokriner Pan- kreasinsuffi- zienz n = 48	5,3* (3,0 - 7,1)	35,0* (20,0 - 45,0)	27,0* (16,0 - 38,0)	340* (204 - 434)

*nicht normalverteilt nach Kolmogoroff-Smirnoff-Test

Tabelle 2: Mittlere Bikarbonat-, Trypsin-, Chymotrypsin- und Amylasekonzentrationen beim Sekretin-Pankreozymin-Test bei Patienten mit vermuteter (n = 72) und gesicherter exokrinen (n = 48) Pankreasinsuffizienz.

	Stuhlgewicht (g/d)	Stuhlfettgehalt (g/d)	Stuhlfettgehalt (%)
gesunde Probanden n = 20	120,3 ± 24,7	1,93* (1,47 - 2,47)	1,85* (1,40 - 2,02)
alle Patienten n = 72	200,4* (162,2 - 246,0)	4,68* (3,64 - 6,40)	2,43* (2,07 - 2,89)
Patienten mit gesicherter exokriner Pan- kreasinsuffi- zien n = 48	244,0* (178,2 - 265,0)	5,92* (3,77 - 8,31)	2,71* (2,40 - 4,39)

*nicht normal verteilt nach Kolmogoroff-Smirnoff-Test

Tabelle 3: Mittleres tägliches Stuhlgewicht und tägliche Stuhlfettausscheidung bei gesunden Probanden (n = 20), Patienten mit klinisch vermuteter (n = 72) und gesicherter (n = 48) exokriner Pankreasinsuffizienz.

Stuhlgewicht	Fettgehalt in Gramm	Fettgehalt in %	Bikarbonat	Trypsin	Chymotrypsin	Amylase
	R = 0,7304 a = 0	R = 0,2395 a = 0	R = 0,2799 a ≠ 0	keine Korrelation R = 0,3964 a ≠ 0	R = 0,2727 a ≠ 0	keine Korrelation R = -0,3446 a ≠ 0
	Fettgehalt in Gramm	R = 0,8093 a = 0	R = 0,5010 a ≠ 0	R = -0,4485 a ≠ 0	R = -0,4394 a ≠ 0	R = -0,3328 a ≠ 0 a = 0

Tabelle 4: Lineare Regressionsanalyse zwischen Stuhlgewichte und Faeceslipiden
vs. Sekretin-Pankrozymin-Test.

Stuhlgewicht	Fettgehalt in Gramm	Fettgehalt in %	Bikarbonat	Trypsin	Chymotrypsin	Amylase
	R = 0,6289 a = 0	keine Korrelation	keine Korrelation	keine Korrelation	keine Korrelation	keine Korrelation
	Fettgehalt in Gramm	R = 0,8131 a ≠ 0	R = 0,4387 a ≠ 0	keine Korrelation	R = 0,4345 a ≠ 0	keine Korrelation
		Fettgehalt in %	R = 0,5610 a = 0	R = 0,3928 a ≠ 0	R = 0,4259 a ≠ 0	keine Korrelation

Tabelle 5: Exponentielle Regressionsanalyse zwischen Stuhlgewichte und Faeceslipide vs. Sekretin-Pankreozymin-Test.

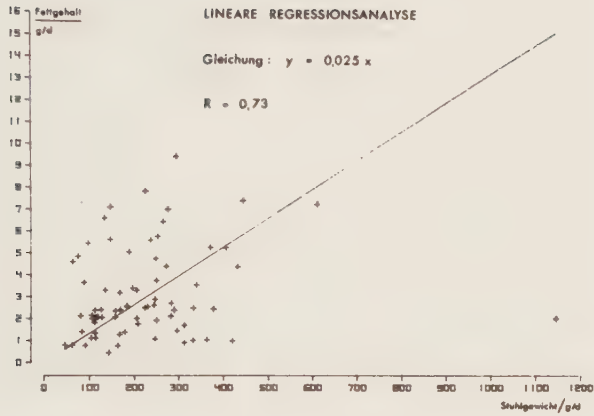


Abb. 1: Lineare Korrelation zwischen täglichem Stuhlgewicht und täglicher Stuhlfettausscheidung.

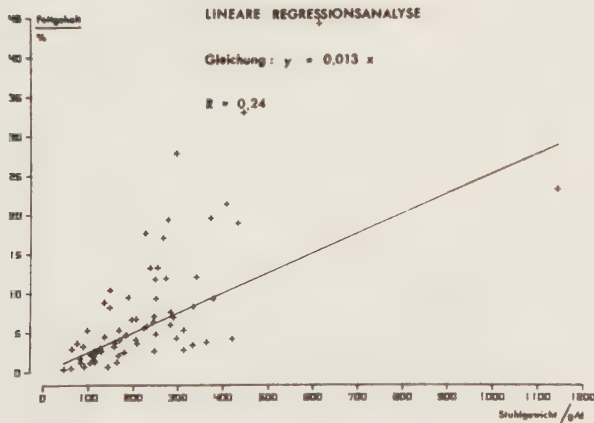


Abb. 2: Lineare Korrelation zwischen täglichem Stuhlgewicht und prozentuellem Stuhlfettgehalt.

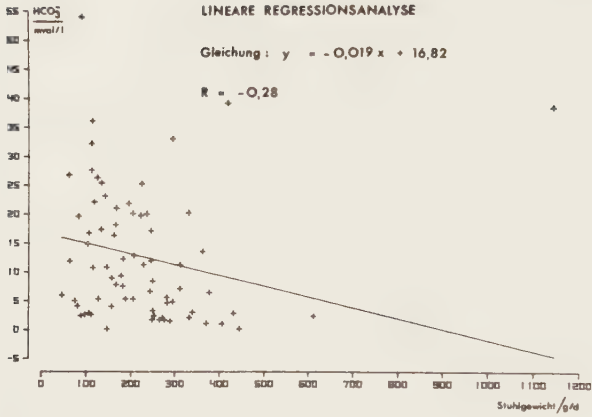


Abb. 3: Lineare Korrelation zwischen täglichem Stuhlgewicht und pankreatogenem Bikarbonat-output.

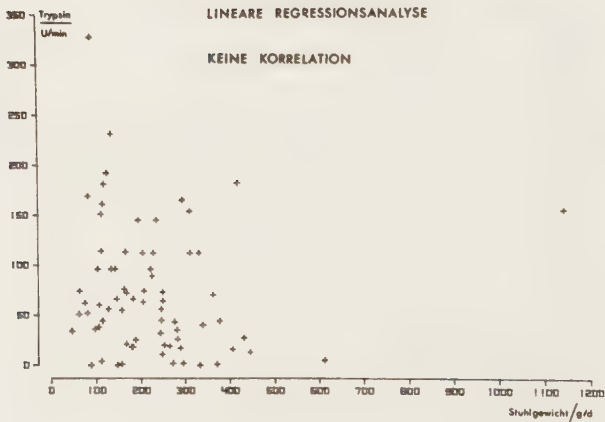


Abb. 4: Lineare Korrelation zwischen täglichem Stuhlgewicht und pankreatogenem Trypsin-output.

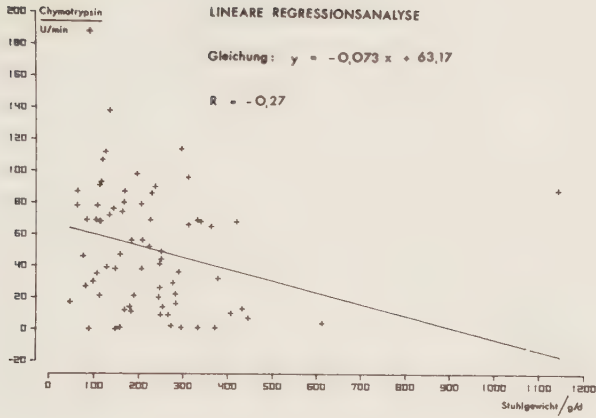


Abb. 5: Lineare Korrelation zwischen täglichem Stuhlgewicht und pankreatogenem Chymotrypsin-output.

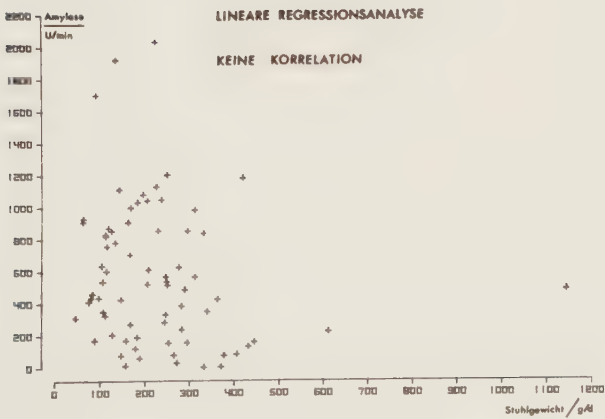


Abb. 6: Lineare Korrelation zwischen täglichem Stuhlgewicht und pankreatogenem Amylase-output.

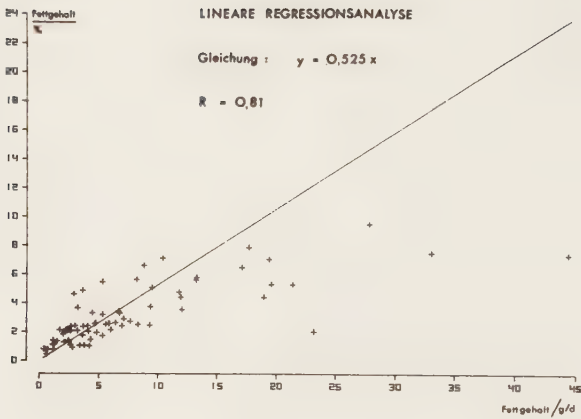


Abb. 7: Lineare Korrelation zwischen täglicher Stuhlfettausscheidung und prozentuellem Stuhlfettgehalt.

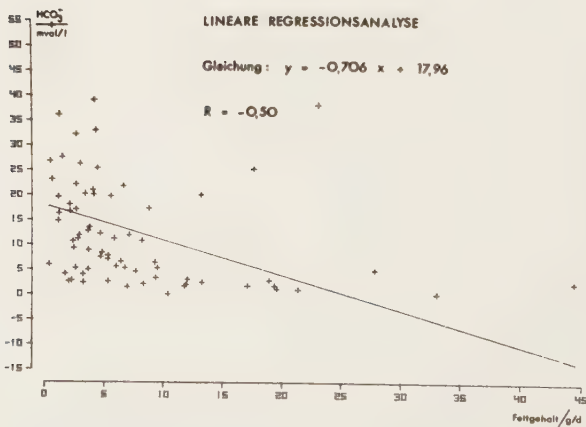


Abb. 8: Lineare Korrelation zwischen täglicher Stuhlfettausscheidung und pankreatogenem Bicarbonat-output.

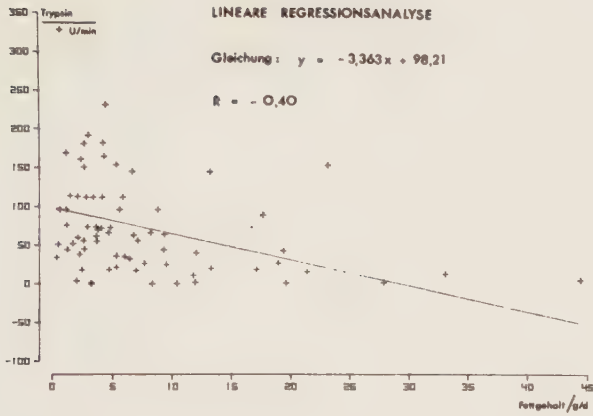


Abb. 9: Lineare Korrelation zwischen täglicher Stuhlfettausscheidung und pankreatogenem Trypsin-output.

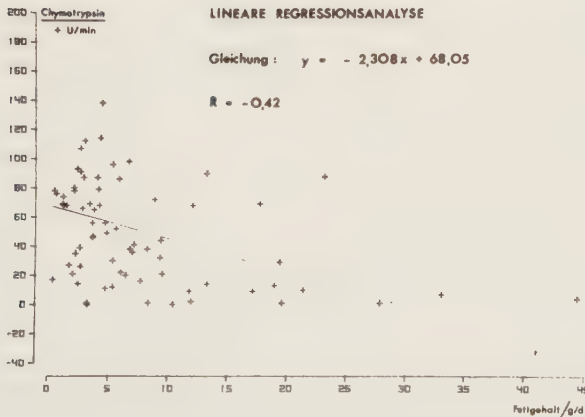


Abb.10: Lineare Korrelation zwischen täglicher Stuhlfettausscheidung und pankreatogenem Chymotrypsin-output.

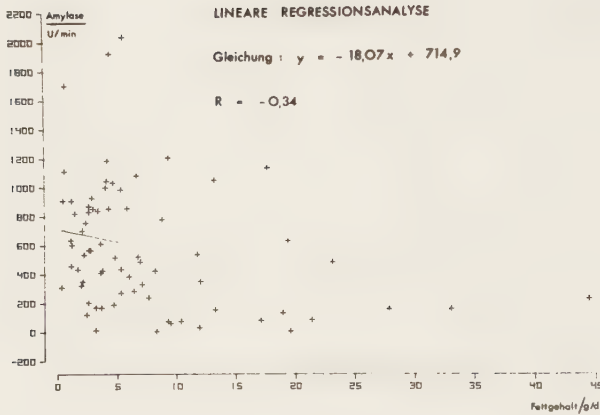


Abb.11: Lineare Korrelation zwischen täglicher Stuhlfettausscheidung und pankreatogenem Amylase-output.

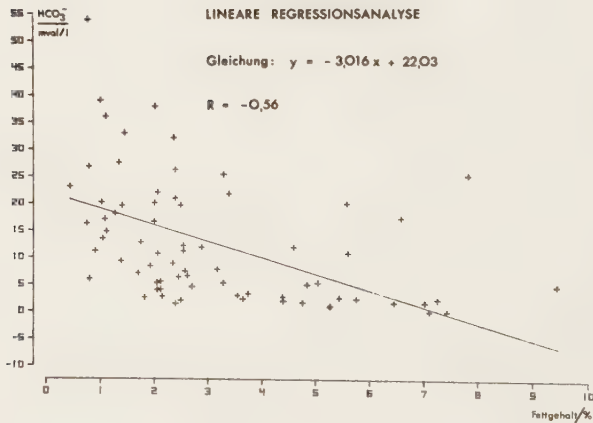


Abb.12: Lineare Korrelation zwischen prozentuellem Stuhlfettgehalt und pankreatogenem Bikarbonat-output.

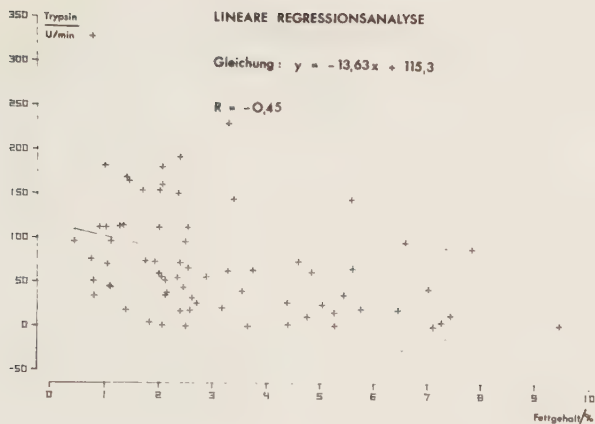


Abb.13: Lineare Korrelation zwischen prozentuellem Stuhl-
fettgehalt und pankreatogenem Trypsin-output.

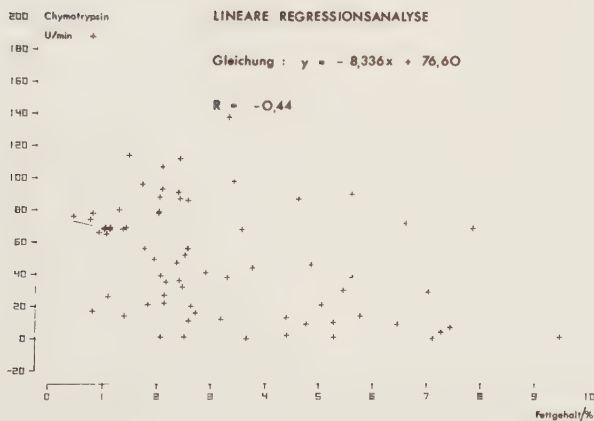


Abb.14: Lineare Korrelation zwischen prozentuellem Stuhl-
fettgehalt und pankreatogenem Chymotrypsin-output.

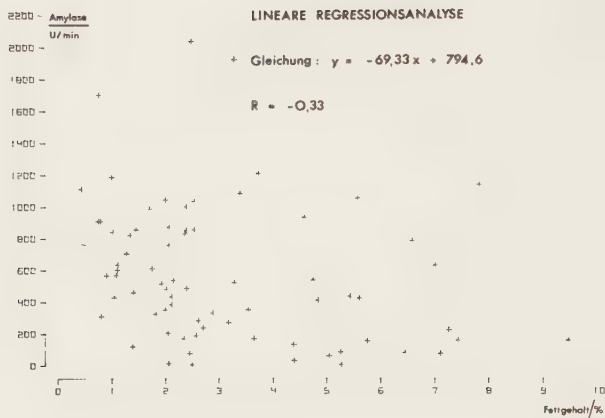


Abb.15: Lineare Korrelation zwischen prozentuellem Stuhl-
fettgehalt und pankreatogenem Amylase-output.

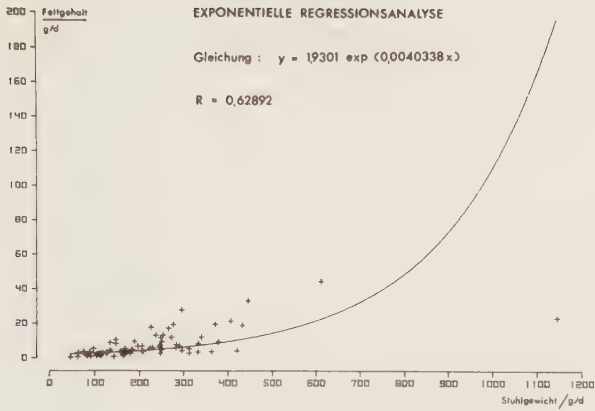


Abb.16: Exponentielle Korrelation zwischen täglichem Stuhlgewicht und täglicher Stuhlfettausscheidung.

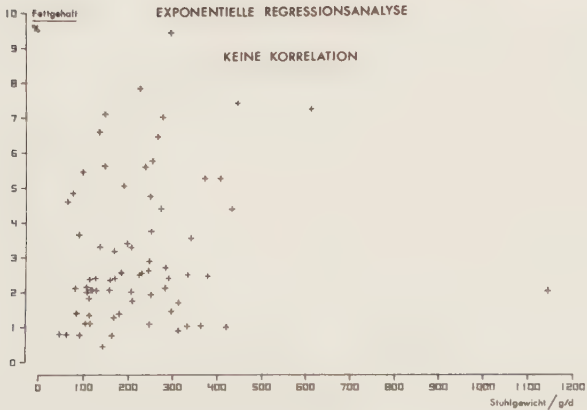


Abb.17: Exponentielle Korrelation zwischen täglichem Stuhlgewicht und prozentueller Stuhlfettausscheidung.

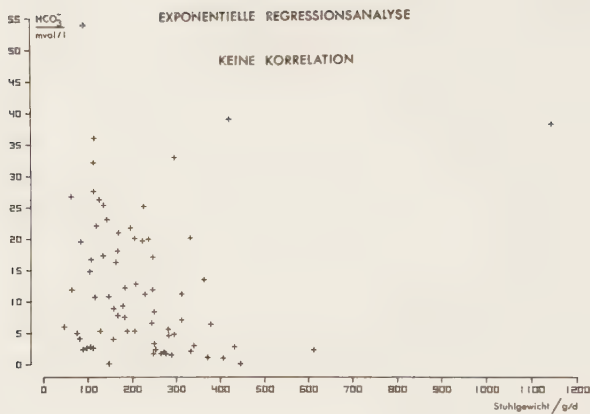


Abb.18: Exponentielle Korrelation zwischen täglichem Stuhlgewicht und pankreatogenem Bikarbonat-output.

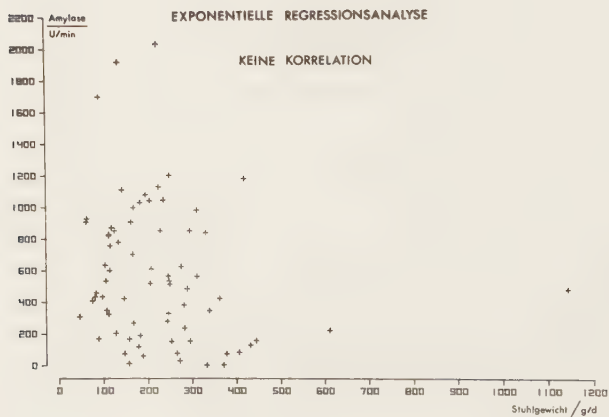


Abb.19: Exponentielle Korrelation zwischen täglichem Stuhlgewicht und pankreatogenem Amylase-output.

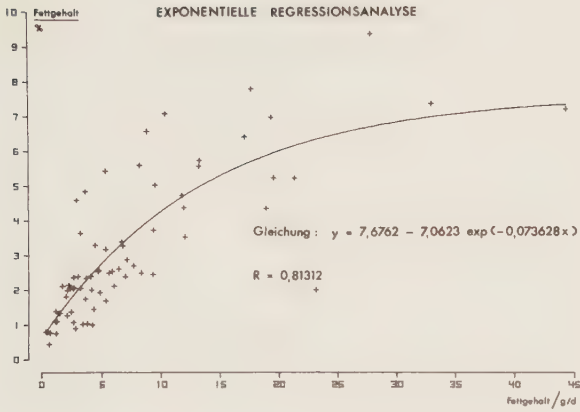


Abb.20: Exponentielle Korrelation zwischen täglicher Stuhlfettausscheidung und prozentuellem Stuhlfettgehalt.

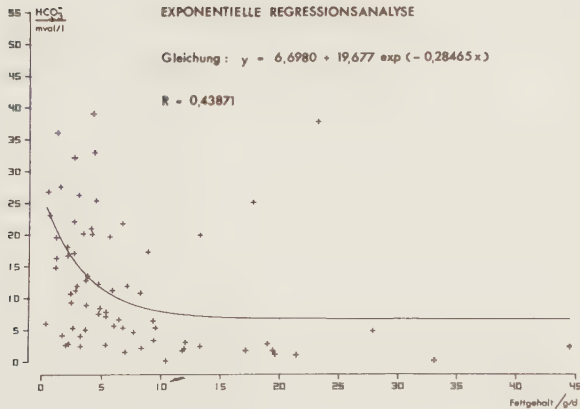


Abb.21: Exponentielle Korrelation zwischen täglicher Stuhlfettausscheidung und pankreatogenem Bikarbonat-output.

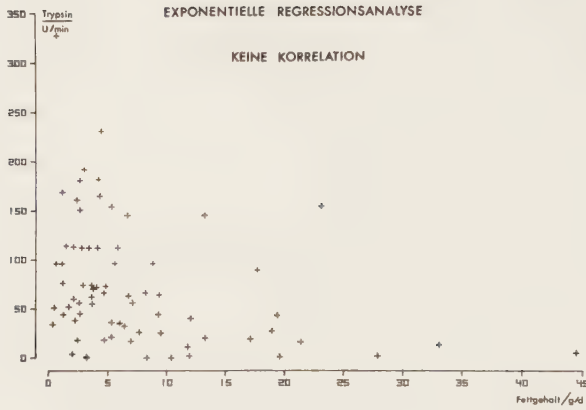


Abb.22: Exponentielle Korrelation zwischen täglichem Stuhlfettgehalt und pankreatogenem Trypsin-output.

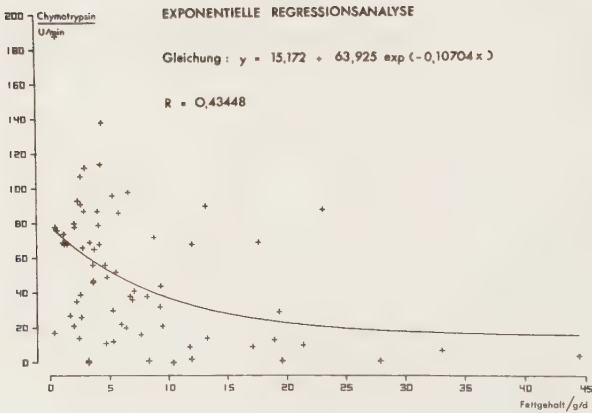


Abb.23: Exponentielle Korrelation zwischen täglichem Stuhlfettgehalt und pankreatogenem Chymotrypsin-output.

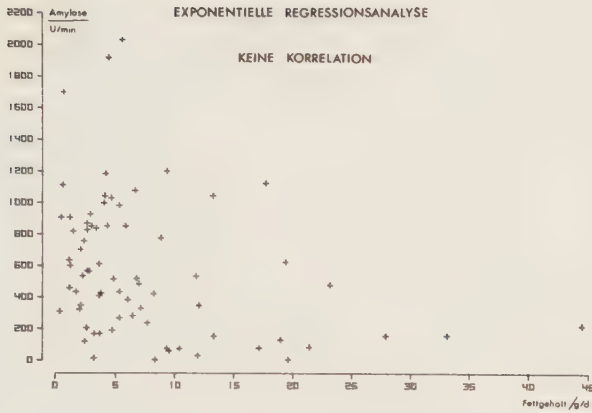


Abb.24: Exponentielle Korrelation zwischen täglichem Stuhl-
fettgehalt und pankreatogenem Amylase-output.

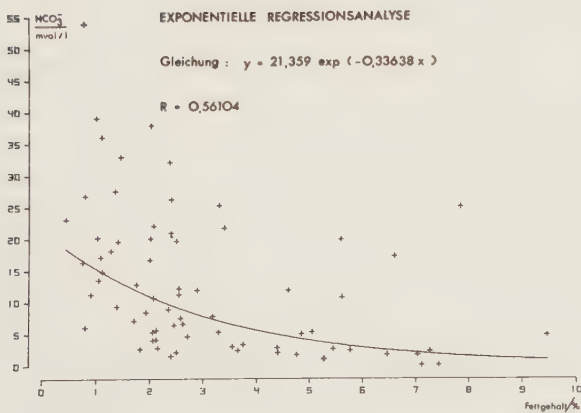


Abb.25: Exponentielle Korrelation zwischen prozentuellem Stuhl-
fettgehalt und pankreatogenem Bikarbonat-output.

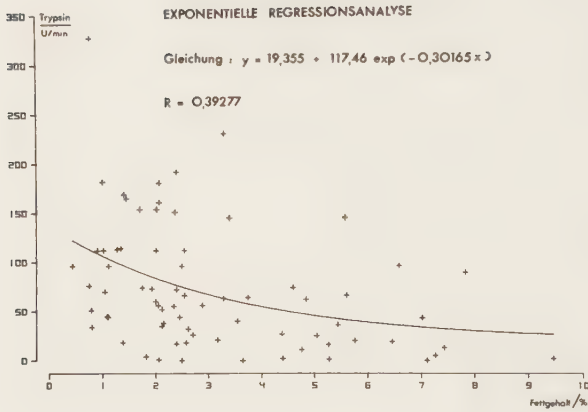


Abb.26: Exponentielle Korrelation zwischen prozentuellem Stuhlfettgehalt und pankreatogenem Trypsin-output.

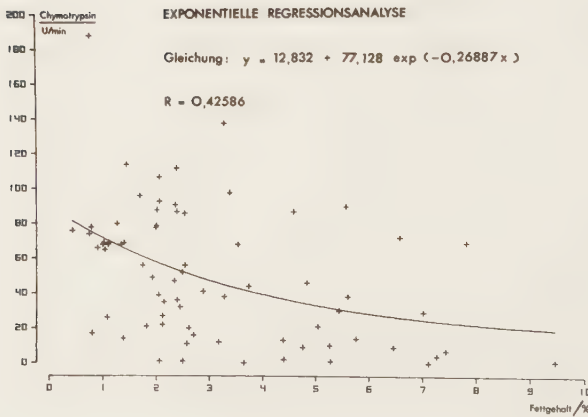


Abb.27: Exponentielle Korrelation zwischen prozentuellem Stuhlfettgehalt und pankreatogenem Chymotrypsin-output.

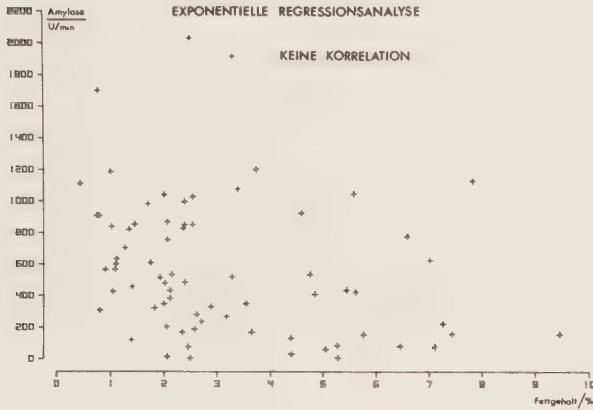


Abb.28: Exponentielle Korrelation zwischen prozentuellem Stuhlfettgehalt und pankreatogenem Amylase-output.

Literatur

1. Ammann, R.:
Die moderne Stuhlenzymmethode als Pankreasfunktions-
test. Quantitative titrimetrische Bestimmung der
Chymotrypsin- und Trypsinaktivität im Stuhl
In: Methodische Fortschritte im medizinischen Labor,
Bd. II. Malabsorption, Maldigestion. Hsg.
A. Englhardt, H. Lommel. Verlag Chemie GmbH, Wein-
heim (1974), 193
2. Ammann, R.:
Diagnose und Differentialdiagnose der Pankreatitis
- klinisch-biochemisches Verlaufsprofil und endo-
skopische retrograde Pankreatikographie.
Leber, Magen, Darm 6 (1976), 217
3. Ammann, R., E.W. Tagwerker, H.Kashiwagi, H. Rosenmund:
Diagnostic value of fecal chymotrypsin and trypsin
assessment for detection of pancreatic disease.
Amer.J.dig.Dis. 13 (1968), 123
4. Arvanitakis, C., A.R. Cooke:
Diagnostic test of exocrine pancreatic function and
disease.
Gastroenterology 74 (1978), 932
5. Bernard, C.:
Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc
pancréatique dans les phénomènes digestifs, parti-
culièrement dans la digestion des matières grasses
neutres.
J.B. Baillière, Paris, 1856

6. Bornschein, W., F.L. Goldmann, J. Dressler:
Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz mit
einem synthetischen chymotrypsin-spezifischen
Peptid.
Klin.Wschr. 56 (1978), 197
7. Bornschein, W., F.L. Goldmann, M. Otte:
Methodische und erste klinische Untersuchungser-
gebnisse mit einem neuen indirekten Pankreasfunktions-
test.
Clin.Chem.Acta 67 (1976), 21
8. DiMagno, E.P., V.L.W. Go, W.H.J. Summerskill:
Relation between pancreatic enzyme output and mal-
absorption in severe pancreatic insufficiency.
N.Engl.J.Med. 288 (1973), 813
9. Dürr, H.K., M. Otte, M.M. Forell, J.Ch. Bode:
Kontrollierte Studie zur diagnostischen Wertigkeit
der Chymotrypsinbestimmung im Stuhl.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 80 (1974), 546
10. Dürr, H.K., M. Otte, M.M. Forell, J.C. Bode:
Fecal chymotrypsin: a study on its diagnostic
value by comparison with secretin-cholecystokinin test.
Digestion 17 (1978), 404
11. Erb, W.:
Quantitative Stuhlfettuntersuchungen
In: Methodische Fortschritte im medizinischen Labor,
Bd. II Malabsorption, Maldigestion. Hsg. A. Englhardt,
H.Lommel. Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1974), 166

12. Erb, W., F. Böhle:
Dünnschichtchromatographische Untersuchungen der
Faeceslipide. Methodik und Untersuchungsbefunde
bei gesunden Probanden.
Zschr.Klin.Chem.u.klin.Biochem. 6 (1968), 379
13. Gyr, K., G.A. Stadler, J.Schiffmann, C. Fehr,
D. Vanderschmidt, H.A. Fahrlaender:
Oral administration of a chymotrypsin-labile
peptide - a new test of exocrine pancreatic func-
tion in man (PFT).
Gut 17 (1976), 27
14. Haverback, B.J., P.J. Gutentag, D.W. Montgomery,
B. Dyce:
Specific measurement of trypsin and chymotrypsin
in stool.
Amer.J.dig.Dis. 7 (1962), 972
15. Kalser, M.H., C.A. Leite, D.A. Warren:
Fat assimilation after massiv distal pancreatectomy.
N.Engl.J.Med. 279 (1968), 570
16. Lagerlöf, H.O.:
Pancreatic function and pancreatic disease,
studied by means of secretin.
Acta med.scand.Suppl. 128 (1942), 1
17. Lagerlöf, H.O., H.B. Schütz, S. Holmer:
A secretin test with high doses of secretin and
correction for incomplete recovery of duodenal juice.
Gastroenterology 52 (1967), 67

18. Lundh, G.:
Pancreatic exocrine function in neoplastic and
inflammatory disease; a simple and reliable
new test.
Gastroenterology 42 (1962), 275
19. Meyer-Bertenrath, J.G., G.Heckmann, H.Kaffarnik:
Zur Biochemie und klinischen Bedeutung des oralen
Pankreasfunktionstests mit Fluoresceindilaurin-
säureester.
Klin.Wschr. 56 (1978), 917
20. Muller, L., Z.S.Wisniewski, J. Hansky:
The measurement of fecal chymotrypsin:
a screening test for pancreatic exocrine
insufficiency.
Aust.Ann.Med. 1 (1970), 47
21. Otte, M.:
Pankreasfunktionsdiagnostik
Internist 20 (1979), 331
22. Rick, W.:
Trypsin
In: Methoden der enzymatischen Analyse. Hsg.
H.U.Bergmeyer
Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1970), 974
23. Rick, W.:
Chymotrypsin
In: Methoden der enzymatischen Analyse. Hsg:
H.U.Bergmeyer
Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1970), 985

24. Rick, W., H.P.Stegbauer:
-Amylase
In: Methoden der enzymatischen Analyse. Hsg.
H.U.Bergmeyer
Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1970), 848
25. Schneider, R., H.K. Dürr, J.Ch. Bode:
Diagnostische Wertigkeit der Bestimmung von
Chymotrypsin im Stuhl für die Erfassung einer
exokrinen Pankreasinsuffizienz.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974), 1449
26. Troll,U., G. Berg:
Zur Methodik der Stuhlfettbestimmung.
Med.u.Ernähr. 9 (1968), 172
27. Tympner,F., W.Domschke, H.Koch, L.Demling:
Sekretin-Pankreozymin-Test
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974), 1611
28. Tympner,F., Th. Reiner, W. Domschke:
Pankreas-Funktionsanalyse: Chymotrypsin-Bestimmung
im Stuhl und Sekretin-Pankreozymin-Test.
Eine vergleichende Untersuchung.
Fortschr.Med. 95 (1977), 1711
29. Tympner,F., O.Schaffner, H.Koch, W.Rösch,
H.Lutz, R.Ehler, W.Domschke:
Wertigkeit der endoskopisch retrograden Pankreati-
kographie, des volumenverlustkorrigierten Sekretin-
Pankreozymin-Tests und der Sonographie in der
Diagnostik der chron. Pankreatitis.
Leber,Magen,DArm 9 (1979), 1

30. Wormsley, K.G.:
Pancreatic function tests.
Clin.Gastroenterol. 1 (1972), 27
31. Wormsley, K.G.:
Tests of pancreatic secretion
Clin.Gastroenterol. 7 (1978), 529
32. Wormsley, K.G.:
The interrelationship of the pancreatic enzymes.
Gut 13 (1972), 398

Herrn Priv. Doz. Dr. med. D. Sailer, Abteilung für Ernährung und Stoffwechsel in der Medizinischen-Universitäts-Klinik Erlangen, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. L. Demling, Direktor der Medizinischen-Universitäts-Klinik Erlangen, danke ich recht herzlich für die Übernahme des Koreferates.

Herrn Dr. med. F. Tympner, Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. B. Schmack und Herrn Dr. med. J. Schenk aus dem Pankreaslabor der Medizinischen-Universitäts-Klinik Erlangen danke ich für die Durchführung der Pankreasfermentsonde und für die Überlassung der Befunde.

L e b e n s l a u f

Name	Engl
Vorname	Franz Xavier
geb.	15. Mai 1953
Geburtsort	Falkenstein
Schulbildung	Volksschule in Falkenstein September 1959 bis Juli 1963 Gymnasium in Regensburg September 1963 bis Juli 1970 Gymnasium in Cham September 1970 bis Mai 1972 Abitur Mai 1972
Studium der Medizin	Universität Erlangen-Nürnberg November 1972 bis Oktober 1978 Approbation Oktober 1978
berufliche Tätigkeit	Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Mallersdorf November 1978 bis März 1979
Wehrpflicht	April 1979 bis Juni 1980 in Braunschweig
persönliche Verhältnisse	ledig Wohnsitz: Straubing Robert-Koch-Straße 9

Straubing, 28. September 1980

